

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010837665

WPI Acc No: 1996-334618/*199634*

XRAM Acc No: C96-105718

Agent for treating rheumatic diseases esp. arthritis - comprises making collagenase-3 ineffective, e.g. by inhibiting gene expression, inhibiting activation, inhibiting the enzyme, or inducing natural inhibitors

Patent Assignee: DELBRUECK CENT MOLEKULARE MEDIZIN MAX (DELB-N)

Inventor: WERNICKE D

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19501032	A1	19960718	DE 1001032	A	19950114	199634 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1001032 A 19950114

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19501032	A1		3	A61K-038/55	

Abstract (Basic): DE 19501032 A

Agent for treatment of rheumatic diseases makes the matrixmetalloprotease collagenase-3 of the disease ineffective, opt. combined with inhibition of other matrix metalloproteases.

USE - The agent is useful esp. for treating diseases associated with joint destruction such as chronic polyarthritis and osteoarthritis.

Dwg.0/0

Title Terms: AGENT; TREAT; RHEUMATISM; DISEASE; ARTHRITIS; COMPRISE; COLLAGENASE; INEFFECTIVE; INHIBIT; GENE; EXPRESS; INHIBIT; ACTIVATE; INHIBIT; ENZYME; INDUCE; NATURAL; INHIBIT

Derwent Class: B04; B05

International Patent Class (Main): A61K-038/55

International Patent Class (Additional): A61K-038/19

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-T; B03-A; B04-B03C; B04-E06; B04-H02; B04-H06G; B04-H09; B04-N02; B14-C09; B14-D07C; B14-H01

Chemical Fragment Codes (M1):

02 D011 D601 F012 F014 F423 F521 G010 G013 G100 H1 H100 H101 H181 H182 H4 H401 H441 H481 H498 H5 H598 H8 H9 J0 J011 J012 J1 J111 J171 J172 J3 J371 K0 L2 L250 M210 M211 M271 M280 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M321 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M349 M371 M381 M391 M423 M510 M511 M520 M521 M530 M531 M540 M620 M781 M903 M904 P421 P423 P616 V600 V641 V752 V753 V802 V814 V902 V917 V921 R16255-U

03 D011 D601 F012 F014 F423 F521 G010 G013 G100 H1 H100 H101 H181 H182 H4 H401 H441 H481 H498 H5 H598 H8 H9 J0 J011 J012 J1 J111 J171 J172 J3 J371 K0 L2 L250 M210 M211 M271 M280 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M321 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M349 M371 M381 M391 M423 M510 M511 M520 M521 M530 M531 M540 M620 M781 M903 M904 P421 P423 P616 V600 V641 V752 V753 V802 V814 V901 V902 V917 V921 R06364-U

Chemical Fragment Codes (M2):

01 G020 G031 G035 G037 G038 G060 G420 H1 H103 H161 H4 H403 H441 H462 H8 J0 J011 J3 J351 J5 J563 M210 M211 M240 M273 M281 M282 M320 M414 M510 M520 M531 M540 M781 M903 M904 M910 P421 P423 P616 V0 V201 V802 V814 R00210-U

Derwent Registry Numbers: 0210-U

Specific Compound Numbers: R00210-U; R16255-U; R06364-U



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 **Off nlegungsschrift**
①0 **DE 195 01 032 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 38/55
A 61 K 38/19

②1 Aktenzeichen: 195 01 032.9
②2 Anmeldetag: 14. 1. 95
④3 Offenlegungstag: 18. 7. 96

DE 195 01 032 A 1

⑦1 Anmelder:

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin,
13125 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:

Wernicke, Dirk, Dr., 13189 Berlin, DE

Der Inhalt dieser Schrift weicht von den am Anmeldetag eingereichten Unterlagen ab

⑤4 Mittel zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen, insbesondere von solchen Erkrankungen, die durch Gelenkdestruktion gekennzeichnet sind wie chronische Polyarthritis und Osteoarthritis. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Mittel zur Behandlung dieser Erkrankungen zu entwickeln.

Das neue Mittel ist dadurch gekennzeichnet, daß es die bei der Erkrankung auftretende Matrix-Metallprotease Kollagenase-3, ggf. in Kombination mit der Hemmung anderer Matrix-Metallproteasen, unwirksam macht.

Das wird u. a. erreicht durch

- Unwirksammachen der Kollagenase-3 auf der Ebene der Genregulation durch Unterdrückung ihrer Transkription
- Hemmung des Prozesses der Proenzym-Aktivierung der Kollagenase-3
- Enzyminhibitoren oder
- Induktion natürlicher Inhibitoren von Matrix-Metallproteasen.

DE 195 01 032 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen, insbesondere von solchen Erkrankungen, die durch Gelenkdestruktion gekennzeichnet sind wie chronisch Polyarthritis und Osteoarthritis. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Zahlreiche, zumeist entzündliche Gelenkerkrankungen sind charakterisiert durch progressive Gelenkdestruktion, die mit einer röntgenologisch nachweisbaren Zerstörung vor allem des Knorpel- und Knochengewebes einhergeht und in ihrer Progredienz zum vollständigen Funktionsverlust der Gelenke führt. Zu diesen Gelenkerkrankungen zählen vor allem die chronische Polyarthritis, die Osteoarthritis sowie posttraumatische und postinfektiöse Gelenkentzündungen. Besonders die chronische Polyarthritis ist mit ihrer Inzidenz von 1–2% die häufigste entzündliche Bindegewebserkrankung und führt nach einer Krankheitsdauer von 10 Jahren bei über der Hälfte der Betroffenen zur Invalidisierung. Die Osteoarthritis ist vor allem im Ergebnis altersbedingter degenerativer Gelenkveränderungen eine verbreitete Erkrankung.

Die Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen ist vor allen auf die Behandlung der Entzündung mit Glukokortikoiden und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) gerichtet. Bei der chronischen Polyarthritis werden darüber hinaus sogenannte Basistherapeutika mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus und dem vorrangigen Ziel einer Glukokortikoideinsparung gegeben. Ergänzt wird die medikamentöse Therapie durch komplexe physiotherapeutische Maßnahmen. Wegen fehlender kausaler Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen bleibt der operative Gelenkersatz oft die einzige Möglichkeit für einen gewissen Funktionserhalt der Gelenke.

Die Forschungsergebnisse an in vitro-Systemen und Tiermodellen der zurückliegenden Jahre haben gezeigt, daß der Prozeß der progredienten Gelenkdestruktion nicht durch eine massive antientzündliche Therapie aufzuhalten ist. Darüber hinaus wurde deutlich, daß auch die Hemmung bereits bekannter Proteasen, wie der Matrix-Metallproteasen interstitielle Kollagenase und Stromelysin-1, den Prozeß der Gelenkdestruktion unwesentlich aufhält (Greenwald et al, J. Rheumatol 19: 927–938; 1992).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Mittel zur Realisierung einer neuen therapeutischen Strategie zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen, die mit Gelenkdestruktion einhergehen, wie entzündliche Gelenkerkrankungen, zu entwickeln.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die Gelenkschleimhaut von an chronischer Polyarthritis bzw. an Osteoarthritis erkrankten Patienten in den meisten Fällen eine weitere Protease, die Matrix-Metallprotease Kollagenase-3, enthält. Kollagenase-3 ist zusätzlich zu zwei anderen Matrix-Metallproteasen, interstitieller Kollagenase und Stromelysin-1 vorhanden. In normaler Gelenkschleimhaut sowie anderen humanen Geweben tritt Kollagenase-3 dagegen nicht auf. Es wurde nachgewiesen, daß die gefundenen Matrix-Metallproteasen, insbesondere Kollagenase-3, ursächlich an der Gelenkdestruktion beteiligt sind.

Das neue therapeutische Mittel ist dadurch gekennzeichnet, daß es Kollagenase-3, ggf. unter gleichzeitiger Hemmung anderer Proteasen, unwirksam macht. Im einzelnen wird alternativ eines der in den Ansprüchen 1

bis 14 gekennzeichneten Mittel eingesetzt.

Eine Möglichkeit zum Einsatz des neuen therapeutischen Mittels besteht darin, daß es auf der Ebene der Genregulation eingreift und die Transkription der Kollagenase-3 unterdrückt. Diese Unterdrückung erfolgt erfindungsgemäß durch im Mittel enthaltene

- Antisense-Oligonukleotide,
- Stoffe, die die Matrix-Metallprotease-induzierende Wirkung von Cytokinen wie Interleukin-1 und TNF- α hemmen,
- Stoffe, die die repressive Wirkung von Cytokinen, wie TGF- β , fördern,
- Rezeptorantagonisten oder veränderte Agonisten von Faktoren, die die Matrix-Metallproteasen-Transkription induzieren,
- veränderte Glukokortikoidrezeptor-ähnliche Moleküle, die Transkriptions-aktivierende Faktoren unwirksam machen oder
- Stoffe, die eine Wechselwirkung spezieller RNA-Bindungsproteine mit der mRNA hemmen und dadurch eine Stabilisierung der Kollagenase-3 mRNA verhindern.

Als Antisense-Oligonukleotide werden bevorzugt solche eingesetzt, die gegen regulatorische Sequenzen in den flankierenden Genabschnitten oder den Splicing-Abschnitten gerichtet sind.

Cytokine mit Matrix-Metallprotease-induzierender Wirkung werden gehemmt, wie Interleukin-1 (IL-1 α und IL-1 β), epidermaler Wachstumsfaktor (EGF), Tumornekrosefaktor (TNF- α) oder der Plättchen-aktivierende Faktor (PDGF).

Eine Hemmung der Transkription läßt sich mit verschiedenen natürlich vorkommenden oder synthetisch hergestellten Verbindungen wie Hormonen (vor allem Glukokortikoiden) und Retinoiden erreichen.

Eine weitere erfindungsgemäße Möglichkeit besteht darin, mit dem Mittel die Proenzym-Aktivierung von Kollagenase-3 zu hemmen. Dazu stehen zur Verfügung

- die Hebung des Vorgangs der limitierten Proteolyse als enzymatische Form der Proenzym-Aktivierung von Kollagenase-3,
- die Hemmung der Proenzym-Aktivierung von Kollagenase-3, verursacht durch Oxydation des Cysteins im Propeptid,
- die Hemmung der Proenzym-Aktivierung von Kollagenase-3, hervorgerufen durch Änderung der Proteinstruktur.

Die enzymatische Proenzym-Aktivierung von Kollagenase-3, verursacht durch Proteasen, wie Matrix-Metallproteasen und Serinproteasen bzw. durch Autoaktivierung, wird durch das erfindungsgemäße Mittel gehemmt. Darüber hinaus wird die Wirkung von Substanzen, wie oxydiertes Glutathion, Hypochlorsäure oder Organomercuriaten, die über Oxydation des Cysteins im Propeptid von Kollagenase-3 zu deren Aktivierung führen, unterdrückt.

Desgleichen werden Vorgänge, die über eine Änderung der Proteinstruktur von Kollagenase-3 zu deren Aktivierung führen, wie durch SDS oder chaotrope Reagentien, unterdrückt.

Es besteht ferner die Möglichkeit, die im Organismus gebildete Kollagenase-3 durch Enzym-inhibierende Substanzen zu hemmen. Die Verbindungen α_2 -Makroglobulin, chemotherapeutische Agentien, Antibiotika

wie Tetracycline und deren Derivate sowie synthetische Peptide sind bevorzugt dafür geeignet.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, mit dem erfindungsgemäßen Mittel natürliche Inhibitoren von Matrix-Metallproteasen zu induzieren. Dazu zählen bevorzugt

- natürlich vorkommende oder synthetisch hergestellte Verbindungen wie all-trans-Retinsäure und deren synthetische Vitamin A Analoga (Retinoide) und
- Cytokine wie Interleukin-6 und -11 (IL-6, IL-11), der transformierende Wachstumsfaktor (TGF- β), der Leukämieinhibierende Faktor (LIF) und Onkostatine.

Durch die Induktion natürlicher Inhibitoren von Matrix-Metallproteasen wird erreicht, die Balance zwischen Kollagenase-3 und ihren Inhibitoren zugunsten letzterer zu verschieben.

Von wichtiger Bedeutung ist eine Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels in Kombination mit der gleichzeitigen Hemmung anderer Matrix-Metallproteasen. Die Kombination wird vor allem durch die in den Ansprüchen 6—13 enthaltenen Maßnahmen realisiert, kann aber auch durch gesonderte, für die anderen Proteasen an sich bekannte Verfahrensschritte erreicht werden. Durch die Kombination wird der therapeutische Effekt erheblich verstärkt.

Die praktische Realisierung erfolgt zweckmäßigerweise durch Entnahme einer Gewebeprobe des Patienten, entweder intraoperativ oder durch Biopsie, nachfolgende Analyse des enthaltenen Matrix-Metallproteasespektrums und anschließende Festlegung eines kausalen und "maßgeschneiderten" Mittels.

Patentansprüche

1. Mittel zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß es die bei der Erkrankung auftretende Matrix-Metallprotease Kollagenase-3, ggf. in Kombination mit der Hemmung anderer Matrix-Metallproteasen, unwirksam macht.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es das Unwirksammachen der Kollagenase-3 auf der Ebene der Genregulation durch Unterdrückung ihrer Transkription erreicht.
3. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es die Transkription durch Antisense-Oligonukleotide gegen regulatorische Sequenzen in den flankierenden Genabschnitten und den Splicing-Abschnitten unterdrückt.
4. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es die Transkription durch Hemmung der Matrix-Metallprotease-induzierenden Wirkung von Cytokinen wie TNF- α oder Interleukin-1 unterdrückt.
5. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es die Transkription durch Förderung der Matrix-Metallprotease-hemmenden Wirkung von Cytokinen wie TGF- β unterdrückt.
6. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es die Transkription durch natürlich vorkommende oder synthetisch hergestellte Verbindungen wie Hormone, insbesondere Glukokortikoide oder Retinoide, unterdrückt.
7. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

daß es den Prozeß der Proenzym-Aktivierung der Kollagenase-3 hemmt.

8. Mittel nach Anspruch 1 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß es die Proenzym-Aktivierung durch eine limitierte Proteolyse mit anderen Proteasen, wie andere Matrix-Metallproteasen oder Serinproteasen, hemmt.

9. Mittel nach Anspruch 1 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß es die Proenzym-Aktivierung durch Oxydation des Cysteins im aktiven Zentrum von Kollagenase-3 hemmt.

10. Mittel nach Anspruch 1 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß es die Proenzym-Aktivierung durch Änderung der Proteinstruktur von Kollagenase-3 durch Reagentien wie SDS oder chaotrope Reagentien hemmt.

11. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Kollagenase-3 durch Enzyminhibitoren wie α_2 -Makroglobulin, chemotherapeutische Agentien, Antibiotika wie Tetracycline und deren Derivate oder synthetische Peptide hemmt.

12. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Kollagenase-3 durch Induktion natürlicher Inhibitoren von Matrix-Metallproteasen hemmt.

13. Verfahren nach Anspruch 1 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß es die natürlichen Inhibitoren von Matrix-Metallproteasen durch natürlich vorkommende oder synthetisch hergestellte Verbindungen wie all-trans-Retinsäure oder Retinoide induziert.

14. Mittel nach Anspruch 1 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß es die natürlichen Inhibitoren von Matrix-Metallproteasen durch Cytokine wie Interleukin-6 und -11, transformierenden Wachstumsfaktor TGF- β , Leukämie-inhibierenden Faktor oder Onkostatine induziert.

- L erseite -